

本文引用:王冠玉,刘森淇,杨勇锋,等.组蛋白去乙酰化酶在孕鼠孕期免疫激活所致子代青春期感觉门控损伤中的作用[J].新乡医学院学报,2024,41(2):101-108. DOI:10.7683/xyxyxb.2024.02.001.

【基础研究】

## 组蛋白去乙酰化酶在孕鼠孕期免疫激活所致子代青春期感觉门控损伤中的作用

王冠玉<sup>1,2</sup>, 刘森淇<sup>1,2</sup>, 杨勇锋<sup>1,2</sup>, 李文强<sup>1,2</sup>, 吕路线<sup>1,2</sup>, 苏玺<sup>1,2</sup>

(1.新乡医学院第二附属医院重点实验室,河南 新乡 453002;2.河南省生物精神病学重点实验室,河南 新乡 453002)

**摘要:** **目的** 探讨各亚型组蛋白去乙酰化酶(HDAC)在母孕期免疫激活子代大鼠额叶、海马及肝脏组织中的表达及其与前脉冲抑制效率(PPI%)的相关性。**方法** 将受孕成功的10只Sprague-Dawley雌鼠随机分为模型组( $n=5$ )和对照组( $n=5$ )。于妊娠期第9天,模型组孕鼠经尾静脉注射 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 聚肌胞苷酸(Poly I:C),对照组孕鼠给予等体积无菌生理盐水。3 h后,尾静脉取血,采用酶联免疫吸附法检测2组孕鼠血浆中白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平来评估孕鼠免疫激活状态。将2组孕鼠饲养至自然生产,子鼠在出生后第21天断乳,选取雄性后代继续饲养。在子代大鼠青春期(即出生后第40天)时进行前脉冲抑制测试,评估其空间识别记忆和感觉门控功能。采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测2组子代大鼠海马、额叶及肝脏组织中HDAC家族的基因表达水平。**结果** 模型组孕鼠血浆中IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 表达水平显著高于对照组( $P<0.05$ )。在前脉冲刺激为75 dB时,模型组子代青春期大鼠的PPI%显著低于对照组( $P<0.05$ );前脉冲刺激为80、85 dB时,模型组与对照组子代青春期大鼠的PPI%比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。在额叶组织中,模型组子代大鼠HDAC3、HDAC4、HDAC8、HDAC9、HDAC10、Sirt mRNA表达水平显著低于对照组子代大鼠( $P<0.05$ ),HDAC5 mRNA表达水平显著高于对照组子代大鼠( $P<0.05$ );模型组与对照组子代大鼠HDAC1、HDAC2、HDAC6、HDAC7、HDAC11 mRNA表达水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。在海马组织中,模型组子代大鼠HDAC1、HDAC8、HDAC10 mRNA表达水平显著低于对照组子代大鼠( $P<0.05$ ),HDAC2、HDAC5 mRNA表达水平显著高于对照组子代大鼠( $P<0.05$ );模型组与对照组子代大鼠HDAC3、HDAC4、HDAC6、HDAC7、HDAC9、HDAC11、Sirt mRNA表达水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。在肝脏组织中,模型组子代大鼠HDAC6、HDAC10 mRNA表达水平显著低于对照组子代大鼠( $P<0.05$ );模型组与对照组子代大鼠HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC4、HDAC5、HDAC7、HDAC8、HDAC9、HDAC11、Sirt mRNA表达水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。2组子代大鼠海马组织中HDAC2 mRNA表达水平与75 dB时的PPI%呈负相关( $r=-0.965, P<0.05$ );额叶组织中HDAC10、Sirt mRNA表达水平与75 dB时的PPI%呈正相关( $r=0.946, 0.925, P<0.05$ )。**结论** 孕鼠孕期感染poly I:C对子代大鼠HDAC家族的多种蛋白质表达具有显著影响,且与子代大鼠早期感觉门控受损相关,这可为精神分裂症的发病机制及药物治疗研究提供新的线索。

**关键词:** 孕期感染;精神分裂症;感觉门控损伤;组蛋白去乙酰化酶

**中图分类号:** R749.302 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2024)02-0101-08

## Role of histone deacetylase in the sensory gating impairment of offspring during puberty caused by immune activation in pregnant rats

WANG Guanyu<sup>1,2</sup>, LIU Senqi<sup>1,2</sup>, YANG Yongfeng<sup>1,2</sup>, LI Wenqiang<sup>1,2</sup>, LYU Luxian<sup>1,2</sup>, SU Xi<sup>1,2</sup>

(1. Key Laboratory of the Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453002, Henan Province, China;  
2. Henan Key Laboratory of Biological Psychiatry, Xinxiang 453002, Henan Province, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression of histone deacetylase (HDAC) isoforms in the frontal lobe, hippocampus and liver of offspring rats delivered by rats with maternal immune activation and their correlation with the efficiency of prepulse inhibition (PPI%). **Methods** Ten pregnant Sprague-Dawley rats were randomly divided into the model group ( $n=5$ ) and control group ( $n=5$ ). The rats in the model group were injected with  $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  polyinosinic-polycytidylic acid (Poly I:C) via the caudal vein on the 9<sup>th</sup> day of pregnancy, while rats in the control group were given the same volume of

DOI:10.7683/xyxyxb.2024.02.001

收稿日期:2023-05-22

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(编号:82001407,81971252,82171498);河南省重大科技专项(编号:201300310200);河南省科技攻关项目(编号:222102310130);河南省卫生健康委医学科技攻关省部共建青年项目(编号:SBGJ202103094);河南省医学科技攻关项目(编号:2018020371);新乡市科技厅科技攻关项目(编号:GG2021035)。

**作者简介:**王冠玉(1999-),女,蒙古族,河南南阳人,硕士研究生在读,研究方向:精神分裂症分子病理与临床。

**通信作者:**苏玺(1989-),女,河南三门峡人,博士,讲师,研究方向:精神分裂症分子病理与临床;E-mail:suxi198919@163.com。

sterile physiological saline. After 3 h, blood was collected from the caudal vein, and the levels of interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in the plasma of pregnant rats were detected by enzyme-linked immunosorbent assay to evaluate the immune activation status. The pregnant rats in the two groups were fed until natural delivery, the offspring rats were weaned on the 21<sup>st</sup> day after birth, and the male offspring rats were fed continuously. A prepulse inhibition test was performed at puberty (the 40<sup>th</sup> day after birth) to evaluate the spatial recognition memory and sensory gating function of the offspring rats. The expression levels of the HDAC gene family in the hippocampus, frontal lobe and liver of offspring rats were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. **Results** The plasma IL-6, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  levels in the model group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). When the prepulse stimulation was 75 dB, the PPI% of the offspring rats at puberty in the model group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). When the prepulse stimulation was 80 and 85 dB, there was no significant difference in PPI% between the model group and the control group ( $P > 0.05$ ). In the frontal lobe, the expression levels of HDAC3, HDAC4, HDAC8, HDAC9, HDAC10 and Sirt mRNA in the offspring rats in the model group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ), while the expression level of HDAC5 mRNA was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ); there were no significant differences in the expression levels of HDAC1, HDAC2, HDAC6, HDAC7 and HDAC11 mRNA between the model group and the control group ( $P > 0.05$ ). In the hippocampus, the offspring rats in the model group had significantly lower expression levels of HDAC1, HDAC8 and HDAC10 mRNA and significantly higher expression levels of HDAC2 and HDAC5 mRNA than those in the control group ( $P < 0.05$ ); there were no significant differences in the expression levels of HDAC3, HDAC4, HDAC6, HDAC7, HDAC9, HDAC11 and Sirt mRNA between the model group and control group ( $P > 0.05$ ). In the liver tissue, the expression levels of HDAC6 and HDAC10 mRNA of the offspring rats in the model group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ); there were no significant differences in the expression levels of HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC4, HDAC5, HDAC7, HDAC8, HDAC9, HDAC11 and Sirt mRNA between the model group and the control group ( $P > 0.05$ ). The expression level of HDAC2 mRNA in the hippocampus of offspring rats in the two groups was negatively correlated with PPI% at 75 dB ( $r = -0.965, P < 0.05$ ), the expression levels of HDAC10 and Sirt mRNA in frontal lobe tissues were positively correlated with PPI% at 75dB ( $r = 0.946, 0.925; P < 0.05$ ). **Conclusion** Pregnancy Poly I:C infection has significant effects on the expression of HDAC family proteins in offspring rats, and which is related to the impairment of early sensory gating, this may provide new ideas for the research in pathogenesis and drug treatment of schizophrenia.

**Key words:** pregnancy infection; schizophrenia; sensory gating impairment; histone deacetylase

精神分裂症 (schizophrenia, SZ) 是一种常见且复杂的重性神经发育障碍类疾病, 其临床症状多样, 主要表现为阳性症状 (幻觉、妄想、思维形式障碍、行为紊乱等)、阴性症状 (言语减少、情感淡漠等) 以及认知障碍。虽然一代和二代抗精神病药物可以有效缓解阳性症状, 但对于阴性症状和认知障碍作用微弱<sup>[1]</sup>。目前 SZ 发病机制不明。研究报道, 感觉门控异常可能是引起 SZ 产生精神病理症状的重要机制之一<sup>[2-3]</sup>。感觉门控指大脑对感觉刺激的调节和适应能力, 属于大脑的一项正常功能, 其缺损可以导致无关感觉刺激超载, 引起 SZ、癫痫和阿尔茨海默病等神经系统疾病<sup>[4]</sup>。在大鼠模型中可以通过前脉冲抑制 (prepulse inhibition, PPI) 实验检测感觉门控功能。PPI 是动物对威胁性刺激的一种保护机制, 该功能减弱说明动物的感觉门控受损<sup>[5]</sup>。

组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 在进化上高度保守, 可催化组蛋白 N 端乙酰化的赖氨酸脱去乙酰基, 使组蛋白与 DNA 结合更加紧密、染色质更加致密卷曲、启动子区 DNA 序列不易与转录复合物结合, 从而导致基因转录受到抑制。到目前为止, 人类基因中已确定 18 种 HDAC, 根据序列

和结构的同源性共分为 4 型<sup>[6]</sup>。神经元损伤是 SZ 阴性症状和认知障碍的主要病理基础。研究显示, HDAC 蛋白的表达及功能异常与神经元损伤、神经退行性疾病的发生具有相关性, 且广谱 HDAC 抑制剂具有改善认知以及缓解神经退行性疾病病理状态的作用<sup>[7-8]</sup>, 但由于 HDAC 家族酶系众多且功能各异, 广谱类抑制剂不可避免地会导致大量不良反应, 而 HDAC 特异性抑制剂可能会达到更好的治疗效果。

母孕期免疫激活 (maternal immune activation, MIA) 子代 SZ 大鼠模型是在流行病学研究的基础上发展起来的神经发育缺陷动物模型。研究表明, 母孕期病毒等感染或免疫激活与子代发生 SZ 等神经发育障碍的风险增加有关<sup>[9]</sup>。在 MIA 模型中, 母鼠在孕期接受病毒模拟物聚肌胞苷酸 (polyinosinic-polycytidylic acid, Poly I:C)、细胞因子或其他免疫刺激剂等免疫激活处理后可以激活母体免疫系统反应, 进而影响胎儿的神经发育<sup>[10]</sup>。母孕期注射 Poly I:C 的子代在脑形态学、电生理学、神经化学以及行为学等方面能很好地模拟 SZ 的许多病理特征<sup>[11]</sup>, 适用于疾病的病理机制研究。青春期是神经发育的关键时期, 有研究显示, SZ 患者的临床症状

多起病于青春期<sup>[12]</sup>。本研究拟分析 MIA 子代青春期大鼠 HDAC 基因表达水平, 以期为 SZ 的病理机制研究提供新的线索, 为评估 HDAC 是否可以作为潜在的改善 SZ 症状的药物靶点提供实验依据。

# 1 材料与方法

## 1.1 实验动物

20 只无特定病原级 8 周龄 Sprague-Dawley (SD) 大鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司[许可证号: SCXK(京)2016-0006], 雌、雄各半, 体质量约 250 g。大鼠饲养条件: 光/暗周期为 12 h : 12 h, 相对湿度为 (57 ± 2) %, 温度为 (22 ± 2) °C, 保证随机饮水和充足的食物供应。

## 1.2 主要试剂与仪器

Poly I:C 购自美国 Sigma-Aldrich 公司, 白细胞介素 (interleukin, IL)-1β、IL-6 和肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 酶联免疫反应检测试剂盒购自北京四正柏生物科技有限公司, TRIzol 试剂购自美国 Invitrogen 公司, 实时荧光定量聚合酶链式反应 (real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, qPCR) 试剂盒购自美国赛默飞公司; qPCR 仪购自美国 Applied Biosystems 公司, SM-1000-II 型 PPI 检测设备购自美国 Lafayette 公司。

## 1.3 MIA 大鼠模型制备

本研究通过河南省生物精神病学重点实验室伦理委员会批准。参考 MUELLER 等<sup>[13]</sup>的研究方法, 在大鼠适应性饲养 2 周后开始育种, 将雌鼠出现阴道栓作为妊娠期第 1 天的标志, 将受孕成功的 10 只雌鼠随机分为模型组 (n = 5) 和对照组 (n = 5)。在妊娠期第 9 天 (G9), 模型组孕鼠经尾静脉注射 10 mg · kg<sup>-1</sup> Poly I:C, 对照组孕鼠给予等体积无菌生理盐水。3 h 后, 尾静脉取血, 采用酶联免疫吸附法检测 2 组孕鼠血浆中 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 水平, 评估孕鼠免疫激活状态。

## 1.4 2 组子代大鼠 PPI 检测

将 2 组孕鼠饲养至自然生产。子鼠在出生后第 21 天断乳, 选取雄性后代继续饲养。在子鼠青春期 (即出生后第 40 天) 时进行 PPI 测试。首先将实验大鼠置于限制器内, 适应 5 min 后开始实验。背景噪音为 70 dB, 惊吓反射刺激强度为 40 ms 120 dB 白噪音, 前脉冲刺激强度分别为 20 ms 75、80、85 dB 白噪声; 在惊吓刺激前 100 ms 给予前脉冲刺激, 形成 5 种惊吓反应模式 (即 70 dB, 120 dB, 75 dB + 120 dB, 80 dB + 120 dB, 85 dB + 120 dB), 每种惊吓反应有 10 个。这 50 个惊吓反应随机排布, 每个反

应之间平均间隔 15 s (7 ~ 23 s 随机间隔), 记录每个惊吓反应的最大反应数值。具体操作参考文献 [14]。PPI 检测结果通过前脉冲抑制效率 (PPI%) 表示。PPI% = [1 - (预脉冲试验的起始振幅/单独脉冲的起始振幅)] × 100%<sup>[15]</sup>。

## 1.5 qPCR 检测子代雄性大鼠海马、额叶及肝脏组织中 HDAC 家族的基因表达

2 组子代大鼠的 PPI 检测完毕后, 继续正常饲养 2 d, 然后用 20 g · L<sup>-1</sup> 的戊巴比妥钠 (60 mg · kg<sup>-1</sup>) 腹腔注射麻醉大鼠, 断头取脑并用生理盐水冲洗, 剥离海马及额叶, 同时取新鲜肝脏即刻置于 -80 °C 的冰箱保存备用。

分别取 50 mg 子代大鼠额叶、海马和肝脏组织, 加入 1 mL TRIzol 后迅速研磨成匀浆, 提取总 RNA, 使用 Thermo Fisher Scientific Power Up<sup>TM</sup> SYBR<sup>TM</sup> Green Master Mix (A25742) 对 HDAC 基因进行 qPCR。采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算目的基因的相对表达量。引物由南京诺尔曼生物技术有限公司合成。HDAC1 基因上游引物序列为 5'-ATAATGTCGCTCG-GTGCT-3', 下游引物序列为 5'-ATTGGAAGGGCT-GATGTGAA-3'; HDAC2 基因上游引物序列为 5'-ATCCGCCAGACCATCTTTG-3', 下游引物序列为 5'-TCAATCCTGGCTTTTTTGGC-3'; HDAC3 基因上游引物序列为 5'-ATCCGCCAGACCATCTTTG-3', 下游引物序列为 5'-TCTCCACATCGCTTTTCCTTG-3'; HDAC4 基因上游引物序列为 5'-TCGGTGTTCAGGCT-TCC-3', 下游引物序列为 5'-TCCACTACACAGCCTA-CAGCCA-3'; HDAC5 基因上游引物序列为 5'-GTCGAAAGGATGGCACTGTT-3', 下游引物序列为 5'-AGCCAGTAAAGCCGTTCTCA-3'; HDAC6 基因上游引物序列为 5'-CAGCGCAGTCTTATGGATGG-3', 下游引物序列为 5'-AGCGGTGGATGGAGAAATAG-3'; HDAC7 基因上游引物序列为 5'-TAGCCAG-CAGTGTGCTCAAG-3'; 下游引物序列为 5'-CAGG-GATTTCTTGGGTTTGTAG-3'; HDAC8 基因上游引物序列为 5'-CTCAGGCTGAGTCTGAAA-3', 下游引物序列为 5'-CTTCACAAGGGAATCGCA-3'; HDAC9 基因上游引物序列为 5'-GCAGAGGCAAGAACAG-GAAG-3', 下游引物序列为 5'-TGATCCAGTGATGT-GTGGTG-3'; HDAC10 基因上游引物序列为 5'-GT-GCCCTGGAGTCTATC-3', 下游引物序列为 5'-CCAAGGCAACAGCTATG-3'; HDAC11 基因上游引物序列为 5'-TCACACTGGCTATCAAGTT-3', 下游引物序列为 5'-GTAGATGTGGCGGTTGTAAA-3'; 沉默信息调节因子 (Sirtuin, Sirt) 基因上游引物序列为

5'-CCAGATCCTCAAGCCATGTT-3',下游引物序列为 5'-CCAAAATTGCTTTTCCTTCCA-3';内参基因甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)上游引物序列为 5'-GGAGC-GAGATCCCGTCAAGA-3',下游引物序列为 5'-CA-CAAACATGGGGGCATCAG-3'。

1.6 统计学处理

应用 SPSS 20.0 和 Graphpad Prism 8.0.2 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;采用皮尔逊相关分析进行相关性分析;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组孕鼠血浆中 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平比较

模型组孕鼠血浆中 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平分别为(55.49 ± 11.86)、(128.90 ± 3.29)、(299 496 ± 9 851) ng · L<sup>-1</sup>,对照组孕鼠血浆中 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平分别为(23.42 ± 9.02)、(35.92 ± 6.37)、(106 301 ± 22 137) ng · L<sup>-1</sup>;模型组孕鼠血浆中 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平显著高于对照组,差异有统计学意义(*t* = 3.730、22.481、13.814, *P* < 0.05)。提示孕鼠孕期免疫激活成功。

2.2 2 组子代大鼠 PPI 检测结果比较

模型组子代青春期中鼠在前脉冲刺激为 75、80、85 dB 时 PPI% 分别为(47.96 ± 9.90)%、(57.11 ± 10.43)%、(61.16 ± 8.87)%;对照组子代青春期中鼠在前脉冲刺激为 75、80、85 dB 时 PPI% 分别为(63.57 ± 12.46)%、(64.60 ± 20.16)%、(69.56 ± 14.67)%。在前脉冲刺激为 75 dB 时,模型组子代青春期中鼠的 PPI% 显著低于对照组,差异有统计学意义(*t* = 3.102, *P* < 0.05);前脉冲刺激为 80、85 dB 时,模型组与对照组子代青春期中鼠的 PPI% 比较差异无统计学意义(*t* = 1.044、1.550, *P* > 0.05)。

2.3 2 组子代大鼠额叶、海马及肝脏组织中 HDAC 家族 mRNA 表达水平比较

2.3.1 2 组子代大鼠额叶、海马及肝脏组织中 I 类 HDAC mRNA 表达水平比较

模型组子代大鼠额叶组织中 HDAC3、HDAC8 mRNA 表达水平显著低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);模型组与对照组子代大鼠额叶组织中 HDAC1、HDAC2 mRNA 表达水平比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。模型组子代大鼠海马组织中 HDAC1、HDAC8 mRNA 表达水平显著低于对照组,HDAC2 mRNA 表达水平显著高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);模型组与对照组子代大鼠海马组织中 HDAC3 mRNA 表达水平比较差异无统计

学意义(*P* > 0.05)。模型组与对照组子代大鼠肝脏组织中 HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC8 mRNA 表达水平比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。结果见表 1。

表 1 模型组与对照组子代大鼠额叶、海马及肝脏组织中 I 类 HDAC mRNA 表达水平比较

Tab.1 Comparison of the expression levels of class I HDAC mRNA in the frontal lobe,hippocampus,and liver tissues of the offspring rats between the model group and the control group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	HDAC1 mRNA	HDAC2 mRNA	HDAC3 mRNA	HDAC8 mRNA
对照组子代大鼠	3				
额叶		1.04 ± 0.31	1.00 ± 0.08	1.00 ± 0.11	1.01 ± 0.22
海马		1.00 ± 0.12	1.00 ± 0.04	1.01 ± 0.19	1.01 ± 0.16
肝脏		1.03 ± 0.33	1.01 ± 0.12	1.01 ± 0.21	1.02 ± 0.20
模型组子代大鼠	3				
额叶		0.85 ± 0.26	1.14 ± 0.48	0.64 ± 0.12 <sup>a</sup>	0.40 ± 0.10 <sup>b</sup>
海马		0.69 ± 0.15 <sup>a</sup>	1.58 ± 0.10 <sup>b</sup>	0.93 ± 0.18	0.58 ± 0.06 <sup>a</sup>
肝脏		0.79 ± 0.34	0.74 ± 0.29	0.72 ± 0.27	1.17 ± 0.62

注:与对照组比较<sup>a</sup>*P* < 0.05, <sup>b</sup>*P* < 0.01。

2.3.2 2 组子代大鼠额叶、海马及肝脏组织中 II A 类 HDAC mRNA 表达水平比较

模型组子代大鼠额叶组织中 HDAC4、HDAC9 mRNA 表达水平显著低于对照组,HDAC5 mRNA 表达水平显著高于对照组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05);模型组与对照组子代大鼠额叶组织中 HDAC7 mRNA 表达水平比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。模型组子代大鼠海马组织中 HDAC5 mRNA 表达水平显著高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);模型组与对照组子代大鼠海马组织中 HDAC4、HDAC7、HDAC9 mRNA 表达水平比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。模型组与对照组子代大鼠肝脏组织中 HDAC4、HDAC5、HDAC7、HDAC9 mRNA 表达水平比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。结果见表 2。

表 2 模型组与对照组子代大鼠额叶、海马及肝脏组织中 II A 类 HDAC 的 mRNA 表达水平比较

Tab.2 Comparison of the expression levels of class IIA HDAC mRNA in the frontal lobe,hippocampus,and liver tissues of the offspring rats between the model group and the control group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	HDAC4 mRNA	HDAC5 mRNA	HDAC7 mRNA	HDAC9 mRNA
对照组子代大鼠	3				
额叶		1.04 ± 0.28	1.00 ± 0.07	1.00 ± 0.07	1.02 ± 0.18
海马		1.03 ± 0.30	1.00 ± 0.16	0.90 ± 0.93	1.05 ± 0.42
肝脏		1.02 ± 0.24	1.00 ± 0.05	1.01 ± 0.15	1.03 ± 0.18
模型组子代大鼠	3				
额叶		0.15 ± 0.02 <sup>a</sup>	1.41 ± 0.14 <sup>b</sup>	0.91 ± 0.08	0.55 ± 0.11 <sup>b</sup>
海马		0.88 ± 0.06	3.32 ± 0.15 <sup>a</sup>	0.58 ± 0.24	1.08 ± 0.06
肝脏		1.07 ± 0.30	0.98 ± 0.27	1.03 ± 0.40	1.20 ± 0.15

注:与对照组比较<sup>a</sup>*P* < 0.01, <sup>b</sup>*P* < 0.05。

2.3.3 2 组子代大鼠额叶、海马及肝脏组织中 II B 类 HDAC mRNA 表达水平比较

模型组子代大鼠额叶组织中 HDAC10 mRNA 表达水平显著低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );模型组与对照组子代大鼠额叶组织中 HDAC6 mRNA 表达水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。模型组子代大鼠海马组织中 HDAC10 mRNA 表达水平显著低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );模型组与对照组子代大鼠海马组织中 HDAC6 mRNA 表达水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。模型组子代大鼠肝脏组织中 HDAC6、HDAC10 mRNA 表达水平显著低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结果见表 3。

表 3 模型组与对照组子代大鼠额叶、海马及肝脏组织中 II B 类 HDAC mRNA 表达水平比较

Tab.3 Comparison of the expression levels of class II B HDAC mRNA in the frontal lobe,hippocampus, and liver tissues of the offspring rats between the model group and the control group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	HDAC6 mRNA	HDAC10 mRNA
对照组子代大鼠	3		
额叶		1.01 ± 0.19	0.98 ± 0.18
海马		1.07 ± 0.47	0.97 ± 0.15
肝脏		1.01 ± 0.18	0.99 ± 0.09
模型组子代大鼠	3		
额叶		0.66 ± 0.15	0.30 ± 0.06 <sup>b</sup>
海马		1.29 ± 0.22	0.47 ± 0.11 <sup>b</sup>
肝脏		0.42 ± 0.21 <sup>a</sup>	0.44 ± 0.08 <sup>b</sup>

注:与对照组比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ 。

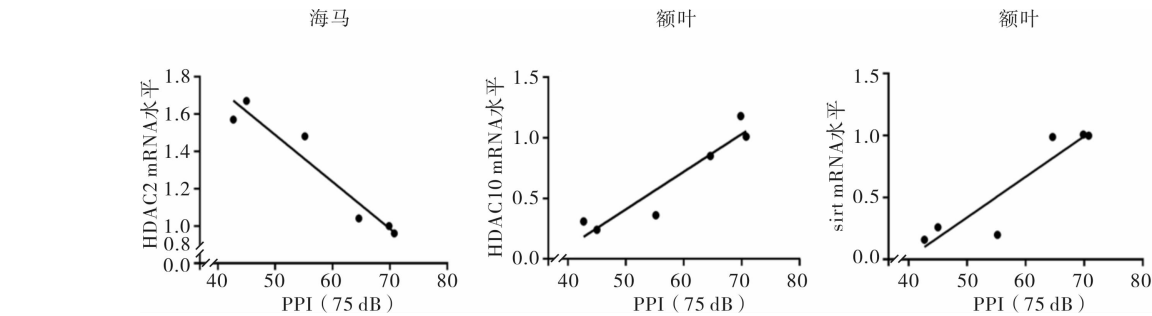


图 1 2 组子代大鼠 HDAC2、HDAC10、Sirt mRNA 表达水平与 PPI% (75 dB) 的相关性  
Fig.1 Correlation between the expressions of HDAC2,HDAC10,Sirt mRNA and PPI% (75 dB) of the offspring rats in the two groups

3 讨论

产前阶段对子代大脑发育至关重要,在这个过程中大脑将完成神经元形成、神经发生和神经元迁移;此外,突触发生、神经胶质发生和髓鞘形成等过程也始于母孕期<sup>[16]</sup>。母孕期病毒感染可导致子代神经发育障碍,出现 SZ、自闭症等精神疾病<sup>[17]</sup>。动物

2.3.4 2 组子代大鼠额叶、海马及肝脏组织中 III 类和 IV 类 HDAC mRNA 表达水平比较

模型组子代大鼠额叶组织中 Sirt mRNA 表达水平显著低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );模型组与对照组子代大鼠额叶组组织中 HDAC11 mRNA 表达水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。模型组与对照组子代大鼠海马和肝脏组织中 Sirt、HDAC11 mRNA 表达水平子比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结果见表 4。

表 4 模型组与对照组子代大鼠额叶、海马及肝脏组织中 III 类和 IV 类 HDAC mRNA 表达水平比较

Tab.4 Comparison of the expression levels of class III and IV HDAC mRNA in the frontal lobe,hippocampus, and liver tissues of the offspring rats between the model group and the control group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Sirt mRNA	HDAC11 mRNA
对照组子代大鼠	3		
额叶		1.00 ± 0.01	1.06 ± 0.44
海马		1.02 ± 0.24	1.06 ± 0.42
肝脏		0.99 ± 0.29	1.06 ± 0.42
模型组子代大鼠	3		
额叶		0.20 ± 0.05 <sup>a</sup>	1.22 ± 0.38
海马		1.00 ± 0.20	1.57 ± 0.37
肝脏		1.03 ± 0.15	1.05 ± 0.42

注:与对照组比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

2.4 2 组子代大鼠 HDAC2、HDAC10、Sirt mRNA 表达水平与 PPI% (75 dB) 的相关性

2 组子代大鼠海马组织中 HDAC2 mRNA 表达水平与 75 dB 时的 PPI% 呈负相关 ( $r = -0.965, P < 0.05$ );额叶组织中 HDAC10、Sirt mRNA 表达水平与 75 dB 时的 PPI% 呈正相关 ( $r = 0.946、0.925, P < 0.05$ )。结果见图 1。

通过异常激活母体免疫系统,直接损害后代神经元,从而导致后代神经发育障碍<sup>[20]</sup>。AMODEO 等<sup>[21]</sup>在动物研究中发现,母鼠妊娠期感染 Poly I:C 会损害子代的学习能力和社会交往能力,同时发现 MIA 会对子代谷氨酸能神经传递、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路和钾离子通道活性等产生持续性影响。本团队前期研究发现,MIA 子代的行为异常是进行性的,即只有成年期子代大鼠表现出自主运动增加、焦虑样行为和 PPI 缺陷,而青春期子代大鼠仅表现出 PPI 缺陷<sup>[22]</sup>。因此,本研究在 MIA 大鼠子代青春期时进行 PPI 检测,结果与既往研究类似,青春期子代大鼠存在感觉门控受损。SZ 患者的感觉门控缺陷与认知功能损伤存在关联,在一项用 PPI 试验评估 SZ 患者感觉运动门控缺陷的荟萃分析中发现,SZ 患者普遍存在感觉门控受损<sup>[23]</sup>。DING 等<sup>[3]</sup>在一项纳入了 54 例未服药的首发 SZ 患者和 53 例健康对照者的研究中,通过 PPI 评估感觉门控缺陷,并使用中文版的改善精神分裂症认知的评估和治疗研究(Measurement and Treatment Research to Improve Cognition In Schizophrenia, MATRICS)共识认知成套测验(MATRICS Consensus Cognitive Battery, MCCB)评估所有受试者的认知功能,结果发现,SZ 患者存在严重的感觉门控缺陷和认知障碍,且 PPI% 与认知损害程度呈显著正相关,这表明 PPI 可反映 SZ 患者的认知功能缺陷。

HDAC 作为表观遗传学中一种重要的翻译后修饰酶,正电子发射断层技术能测得其在患者脑内表达失调。GILBERT 等<sup>[24]</sup>研究发现,与健康对照组相比,SZ 患者的前额叶背外侧皮层中 HDAC2 的表达水平相对较低,且 HDAC2 表达水平与患者认知能力评分呈正相关。HDAC 在染色体的结构修饰和基因表达调控中发挥重要作用,其不同亚型的异常表达水平与 SZ、阿尔兹海默症等神经退行性疾病密切相关<sup>[25-26]</sup>。大部分 HDAC 抑制剂都是非特异性的,这主要是由于目前对于不同亚型 HDAC 在 SZ 发生发展中作用机制不明。因此,鉴别 HDAC 亚型与 SZ 病理学变化的相关性,尤其是与 SZ 患者感觉门控受损的相关性,对于特异性 HDAC 抑制剂的研发以及 SZ 的治疗意义重大。

研究发现,I 类 HDAC 参与神经系统功能主要集中在 HDAC1 和 HDAC2,其中,HDAC1 与早期压力应激导致的 SZ 样行为有关<sup>[27]</sup>;有研究显示,过表达 HDAC2 小鼠表现出记忆能力受损、突触可塑性功能下降,且其树突棘密度、突触数量显著少于对照组小鼠(未进行处理,正常饲养);沉默 HDAC2 后,小鼠突触的数量以及记忆功能均得到恢复<sup>[28]</sup>。本研究发现,MIA 子代的海马区存在 HDAC2 过表达,且其表达量与孕期感染子代大鼠的感觉门控受损呈负相关;提示,在 MIA 子代大鼠中,HDAC2 过表达可能通过影响海马神经元结构和功能导致感觉门控损伤,从而导致大鼠记忆功能受损。VEČERA 等<sup>[29]</sup>

临床研究也发现,SZ 患者 HDAC3 的乙酰化水平降低,不同 HDAC 亚型在额叶与海马组织中的表达水平不完全一致。但在本研究中,与对照组子代大鼠相比,MIA 子代大鼠 HDAC8 在 2 个脑区的表达均显著下降。有研究显示,HDAC8 参与细胞增殖和凋亡的调控,当 HDAC8 的表达降低时,其可能通过影响特定基因的表达来促进细胞凋亡<sup>[30-31]</sup>。提示,MIA 子代大鼠 HDAC8 表达减少可能通过促进神经元凋亡而导致其神经损伤。

II A 类 HDAC 主要包括 HDAC4、5、9 等多种亚型。其中,HDAC4 穿梭于细胞核和细胞质之间,控制着突触可塑性和记忆形成所必需的转录过程<sup>[32]</sup>。KIM 等<sup>[33]</sup>对 278 例 SZ 患者和 234 名正常对照人群的 HDAC 基因多态性进行评估,结果发现,HDAC4 的 rs1063639 单核苷酸多态性位点与 SZ 具有明显的相关性。本研究结果显示,与对照组子代大鼠相比,MIA 子代大鼠额叶组织中 HDAC4 的表达水平显著下降,提示 HDAC4 可能参与 SZ 的病理发生过程。HDAC9 在大脑组织内广泛表达,对神经系统的发育及其正常功能的维持发挥重要作用,该基因表达水平下降可促进神经元凋亡<sup>[34-35]</sup>。TAM 等<sup>[36]</sup>通过检测 91 例 SZ 患者和 92 名正常对照人群的全基因组 DNA 拷贝数并结合国际精神分裂症联盟数据库分析发现,SZ 患者存在 HDAC9 基因特异性缺失。本研究结果显示,与对照组子代大鼠相比,MIA 子代大鼠额叶组织中 HDAC9 表达水平显著下降,提示 MIA 子代大鼠 HDAC9 表达水平减少可能与 HDAC9 基因特异性缺失直接相关,可促进 SZ 的发生发展。HDAC5 参与炎症调节,PAN 等<sup>[37]</sup>通过建立小鼠癫痫模型发现,与正常对照组相比,模型鼠存在促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平升高以及 HDAC5 表达水平升高;而当抑制 HDAC5 表达后这些炎症因子生成减少。此外,KOSEKI 等<sup>[38]</sup>通过苯环利定建立 SZ 小鼠模型发现,减少 HDAC5 的表达可改善 SZ 小鼠精神分裂症样症状。本研究发现,与对照组子代大鼠相比,MIA 模型子代大鼠血浆中 IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平及额叶和海马组织中 HDAC5 显著升高;提示,HDAC5 可能通过促进 MIA 子代大鼠体内炎症因子表达从而参与 SZ 发生。

II B 类 HDAC 包括 HDAC6 和 HDAC10。HDAC6 涉及去乙酰化酶结构域和泛素结合锌指结构域,参与调控自噬和 NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3 炎症小体的激活等生理过程,并可能在自噬和炎症之间发挥关联作用<sup>[39]</sup>。HDAC10 位于细胞质和细胞核中,同样与自噬和炎症有关<sup>[40]</sup>。有研究发现,巨噬细胞感染病毒后细胞中 HDAC10 蛋白水平下降;而加入自噬抑制剂后 HDAC10 蛋白降解速度减慢。此外,还有研究发现,HDAC10 敲除小鼠病毒感染后血清中干扰素  $\beta$  和 IL-6 水平高于野生型小鼠<sup>[41-42]</sup>。自噬和炎症在 SZ 病理生理过程中起着关键作用<sup>[43-44]</sup>。本研究结果显示,MIA 子代大鼠额

叶、海马组织中 HDAC10 呈显著低表达,且额叶组织中 HDAC10 的表达水平与感觉门控受损程度呈显著正相关;这提示,MIA 诱导的 HDAC10 低表达可能参与了 SZ 的发生和发展,且 HDAC10 表达程度越低,MIA 子代大鼠感觉门控功能受损可能越严重。IIB 类 HDAC 可调节细胞内代谢,ÇAKIR 等<sup>[45]</sup>研究发现,在饮食诱导的肥胖小鼠中,HDAC6 抑制剂可作为瘦素增敏剂和抗肥胖剂。而 SZ 患者并发代谢综合征的概率高于健康人群<sup>[46]</sup>。本研究通过检测肝脏组织中 HDAC 的表达水平发现,MIA 可导致青春期子代大鼠 IIB 类 HDAC 水平的降低;提示,MIA 子代大鼠中 IIB 类 HDAC 的表达水平紊乱可能参与了 SZ 患者并发代谢综合征的病理生理过程。

Ⅲ类 HDAC 即 Sirt 是 NAD<sup>+</sup> 依赖性脱乙酰酶,参与 DNA 修复,Sirt 缺失会导致神经元凋亡,使个体出现学习记忆能力下降等一系列类精神病症状<sup>[47]</sup>。本研究发现,MIA 子代大鼠的额叶组织中 Sirt 表达水平显著下降,且其表达量与 MIA 子代大鼠的感觉门控受损程度呈显著负相关;提示,Sirt 缺失不仅参与了 SZ 认知受损等症状的病理过程,且其表达水平降低提示 MIA 子代大鼠感觉门控受损严重,可能伴随着更差的认知功能。

Ⅳ类 HDAC 即 HDAC11 在脑内表达丰富,其在多种生物学过程中起重要调控作用,包括神经系统发育、炎症反应等<sup>[48]</sup>。VILLAGRA 等<sup>[49]</sup>研究发现,在脂多糖刺激下,小鼠巨噬细胞中 IL-10 的表达水平升高,这是因为脂多糖作为一种细菌成分,能够触发炎症反应,促使巨噬细胞分泌 IL-10 等炎症因子。然而当小鼠巨噬细胞感染了编码 HDAC11 的腺病毒后,再经脂多糖刺激时小鼠巨噬细胞中的 IL-10 的表达水平并未显著增加。这可能是因为 HDAC11 发挥了抗炎作用,对 IL-10 的表达产生了抑制作用。本研究结果显示,与对照组子代大鼠相比,MIA 子代大鼠额叶、海马和肝脏组织中的 HDAC11 表达水平均无明显变化;提示,母孕期病毒感染激活免疫炎症反应所产生的 IL-6、IL-1β、TNF-α 等免疫炎症因子不会引起 MIA 子代大鼠 HDAC11 的保护性升高,从而不能有效发挥抗炎作用,这可能是造成 MIA 子代大鼠神经发育障碍的原因之一。

选择性 HDAC 亚型抑制剂可能为治疗 SZ 的许多症状(特别是认知缺陷)提供替代疗法<sup>[50]</sup>。PULYA 等<sup>[51]</sup>给予记忆功能受损的小鼠 HDAC 抑制剂 PT3 进行干预后发现,PT3 具有良好的血脑屏障渗透性,能够增强小鼠的长期记忆功能。DE LA FUENTE REVENGA 等<sup>[52]</sup>研究发现,I 类和 II 类 HDAC 抑制剂伏立诺他可以有效改善 HDAC2 敲除小鼠的突触可塑性和认知功能。

4 结论

母孕期感染 Poly I:C 可导致子代大鼠在青春期时出现感觉门控受损,且这种损害伴随着 HDAC 基

因转录的异常改变,这不仅为青春期作为 SZ 的高发年龄节点提供进一步的证据支持,还为 SZ 的分子病理学机制研究提供了新的线索。HDAC 异常表达多与神经发育障碍相关,而不同亚型 HDAC 的表达可能参与了不同的病理生理机制;因此,未来可以将 HDAC 作为 SZ 的潜在药物治疗靶点,针对不同类型的 HDAC 来研制特异性抑制剂,避免广谱类抑制剂带来的诸多毒副作用,从而为 SZ 的治疗带来更加理想的效果。

参考文献:

[1] JAUHAR S,JOHNSTONE M,MCKENNA P J. Schizophrenia[J]. *Lancet*,2022,399(10323):473-486.

[2] LI X B,BO Q J,TIAN Q,*et al.* Impact of childhood trauma on sensory gating in patients with first-episode schizophrenia[J]. *BMC Psychiatry*,2018,18(1):258.

[3] DING Y,TIAN Q,HOU W,*et al.* Core of sensory gating deficits in first-episode schizophrenia:attention dysfunction[J]. *Front Psychiatry*,2023,14:1160715.

[4] SCHULZ S E,LUSZAWSKI M,HANNAH K E,*et al.* Sensory gating in neurodevelopmental disorders: a scoping review[J]. *Res Child Adolesc Psychopathol*,2023,51(7):1005-1019.

[5] AZZOPARDI E,LOUTITT A G,DEOLIVEIRA C,*et al.* The role of cholinergic midbrain neurons in startle and prepulse inhibition[J]. *J Neurosci*,2018,38(41):8798-8808.

[6] DAI Y,WEI T,SHEN Z,*et al.* Classical HDACs in the regulation of neuroinflammation[J]. *Neurochem Int*,2021,150:105182.

[7] SHANMUKHA K D,PALUVAI H,LOMADA S K,*et al.* Histone deacetylase (HDACs) inhibitors: clinical applications[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*,2023,198:119-152.

[8] KING J,PATEL M,CHANDRASEKARAN S. Metabolism,HDACs, and HDAC inhibitors: a systems biology perspective[J]. *Metabolites*,2021,11(11):792.

[9] ESTES M L,MCALLISTER A K. Maternal immune activation: implications for neuropsychiatric disorders[J]. *Science*,2016,353(6301):772-777.

[10] BROWN A S,MEYER U. Maternal immune activation and neuropsychiatric illness: a translational research perspective[J]. *Am J Psychiatry*,2018,175(11):1073-1083.

[11] HADDAD F L,PATEL S V,SCHMID S. Maternal immune activation by poly I:C as a preclinical model for neurodevelopmental Disorders: a focus on autism and schizophrenia[J]. *Neurosci Biobehav Rev*,2020,113:546-567.

[12] PATEL P K,LEATHEM L D,CURRIN D L,*et al.* Adolescent neurodevelopment and vulnerability to psychosis[J]. *Biol Psychiatry*,2021,89(2):184-193.

[13] MUELLER F S,RICHETTO J,HAYES L N,*et al.* Influence of poly(I:C) variability on thermoregulation,immune responses and pregnancy outcomes in mouse models of maternal immune activation[J]. *Brain Behav Immun*,2019,80:406-418.

[14] DING S,HU Y,LUO B,*et al.* Age-related changes in neuroinflammation and prepulse inhibition in offspring of rats treated with Poly I:C in early gestation[J]. *Behav Brain Funct*,2019,15(1):3.

[15] BRAFF D L,GEYER M A,SWERDLOW N R. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies[J]. *Psychopharmacology*,2001,156(2/3):234-258.

[16] CHESLACK-POSTAVA K,BROWN A S. Prenatal infection and schizophrenia: a decade of further progress[J]. *Schizophr Res*,2022,247:7-15.

- [17] ELGUETA D, MURGAS P, RIQUELME E, *et al.* Consequences of viral infection and cytokine production during pregnancy on brain development in offspring[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 816619.
- [18] HOSSEINI S, WILK E, MICHAELSEN-PREUSSE K, *et al.* Long-term neuroinflammation induced by influenza A virus infection and the impact on hippocampal neuron morphology and function[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(12): 3060-3080.
- [19] BURMEISTER A R, CORDEVICIUS J, PAUL E N, *et al.* Maternal herpesviridae infection during pregnancy alters midbrain dopaminergic signatures in adult offspring[J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 169: 105720.
- [20] SHIMIZU Y, SAKATA-HAGA H, SAIKAWA Y, *et al.* Influence of immune system abnormalities caused by maternal immune activation in the postnatal period[J]. *Cells*, 2023, 12(5): 741.
- [21] AMODEO D A, LAI C Y, HASSAN O, *et al.* Maternal immune activation impairs cognitive flexibility and alters transcription in frontal cortex[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 125: 211-218.
- [22] LI W, SUN F, GUO X, *et al.* Behavioral abnormalities and phosphorylation deficits of extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 in rat offspring of the maternal immune activation model[J]. *Physiol Behav*, 2020, 217: 112805.
- [23] SAN-MARTIN R, CASTRO L A, MENEZES P R, *et al.* Meta-analysis of sensorimotor gating deficits in patients with schizophrenia evaluated by prepulse inhibition test[J]. *Schizophr Bull*, 2020, 46(6): 1482-1497.
- [24] GILBERT T M, ZÜRCHER N R, WU C J, *et al.* PET neuroimaging reveals histone deacetylase dysregulation in schizophrenia[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(1): 364-372.
- [25] KUMAR V, KUNDU S, SINGH A, *et al.* Understanding the role of histone deacetylase and their inhibitors in neurodegenerative disorders; current targets and future perspective[J]. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2022, 20(1): 158-178.
- [26] 韩宝玉, 高玉竹, 郭伟伟, 等. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂对小鼠神经病理性疼痛及其所致记忆损伤的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2022, 31(2): 104-109.
- HAN B Y, GAO Y Z, GUO W W, *et al.* Effect of histone deacetylase inhibitor on neuropathic pain and pain-induced memory impairment in mice[J]. *Chin J Behav Med Brain Sci*, 2022, 31(2): 104-109.
- [27] BAHARI-JAVAN S, VARBANOV H, HALDER R, *et al.* HDAC1 links early life stress to schizophrenia-like phenotypes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(23): e4686-e4694.
- [28] SUN X Y, ZHENG T, YANG X, *et al.* HDAC2 hyperexpression alters hippocampal neuronal transcription and microglial activity in neuroinflammation-induced cognitive dysfunction[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 249.
- [29] VEČEŘA J, BÁRTOVÁ E, KREJČÍ J, *et al.* HDAC1 and HDAC3 underlie dynamic H3K9 acetylation during embryonic neurogenesis and in schizophrenia-like animals[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(1): 530-548.
- [30] WU J, DU C, LV Z, *et al.* The up-regulation of histone deacetylase 8 promotes proliferation and inhibits apoptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(12): 3545-3553.
- [31] BALASUBRAMANIAN S, RAMOS J, LUO W, *et al.* A novel histone deacetylase 8 (HDAC8)-specific inhibitor PCI-34051 induces apoptosis in T-cell lymphomas[J]. *Leukemia*, 2008, 22(5): 1026-1034.
- [32] SANDO R 3RD, GOUNKO N, PIERAUT S, *et al.* HDAC4 governs a transcriptional program essential for synaptic plasticity and memory[J]. *Cell*, 2012, 151(4): 821-834.
- [33] KIM T, PARK J K, KIM H J, *et al.* Association of histone deacetylase genes with schizophrenia in Korean population[J]. *Psychiatry Res*, 2010, 178(2): 266-269.
- [34] AIZAWA S, TERAMOTO K, YAMAMURO Y. Histone deacetylase 9 as a negative regulator for choline acetyltransferase gene in NG108-15 neuronal cells[J]. *Neuroscience*, 2012, 205: 63-72.
- [35] MORRISON B E, MAJZADEH N, ZHANG X, *et al.* Neuroprotection by histone deacetylase-related protein[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(9): 3550-3564.
- [36] TAM G W, VAN DE LAGEMAAT L N, REDON R, *et al.* Confirmed rare copy number variants implicate novel genes in schizophrenia[J]. *Biochem Soc Trans*, 2010, 38(2): 445-451.
- [37] PAN W, SONG X, HU Q, *et al.* MiR-485 inhibits histone deacetylase HDAC5, HIF1 $\alpha$  and PFKFB3 expression to alleviate epilepsy in cellular and rodent models[J]. *Aging*, 2021, 13(10): 14416-14432.
- [38] KOSEKI T, MOURI A, MAMIYA T, *et al.* Exposure to enriched environments during adolescence prevents abnormal behaviours associated with histone deacetylation in phencyclidine-treated mice[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2012, 15(10): 1489-1501.
- [39] CHANG P, LI H, HU H, *et al.* The role of HDAC6 in autophagy and NLRP3 inflammasome[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 763831.
- [40] HAI Y, SHINSKY S A, PORTER N J, *et al.* Histone deacetylase 10 structure and molecular function as a polyamine deacetylase[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15368.
- [41] ZHOU W, WANG J, WANG X, *et al.* Degradation of HDAC10 by autophagy promotes IRF3-mediated antiviral innate immune responses[J]. *Sci Signal*, 2022, 15(765): eabo4356.
- [42] ZEYEN P, ZEYEN Y, HERP D, *et al.* Identification of histone deacetylase 10 (HDAC10) inhibitors that modulate autophagy in transformed cells[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 234: 114272.
- [43] PRESTWOOD T R, ASGARIROOZBEHANI R, WU S, *et al.* Roles of inflammation in intrinsic pathophysiology and antipsychotic drug-induced metabolic disturbances of schizophrenia[J]. *Behav Brain Res*, 2021, 402: 113101.
- [44] BAR-YOSEF T, DAMRI O, AGAM G. Dual role of autophagy in diseases of the central nervous system[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 196.
- [45] ÇAKIR I, HADLEY C K, PAN P L, *et al.* Histone deacetylase 6 inhibition restores leptin sensitivity and reduces obesity[J]. *Nat Metab*, 2022, 4(1): 44-59.
- [46] RECKZIEGEL R, GOULARTE J F, REMUS I B, *et al.* Association of daily-life functioning and obesity in individuals with schizophrenia and controls[J]. *J Psychiatr Res*, 2023, 163: 305-309.
- [47] LEITE J A, CHIROTTO B, TARGHETTA V P, *et al.* Sirtuins as pharmacological targets in neurodegenerative and neuropsychiatric disorders[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(8): 1496-1511.
- [48] NÚÑEZ-ÁLVAREZ Y, SUELVE M. HDAC11: a multifaceted histone deacetylase with proficient fatty acylase activity and its roles in physiological processes[J]. *FEBS J*, 2022, 289(10): 2771-2792.
- [49] VILLAGRA A, CHENG F, WANG H W, *et al.* The histone deacetylase HDAC11 regulates the expression of interleukin 10 and immune tolerance[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(1): 92-100.
- [50] WEIWER M, LEWIS M C, WAGNER F F, *et al.* Therapeutic potential of isoform selective HDAC inhibitors for the treatment of schizophrenia[J]. *Future Med Chem*, 2013, 5(13): 1491-1508.
- [51] PULYA S, MAHALE A, BOBDE Y, *et al.* PT3: a novel benzamide class histone deacetylase 3 inhibitor improves learning and memory in novel object recognition mouse model[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(5): 883-892.
- [52] DE LA FUENTE REVENGA M, IBI D, SAUNDERS J M, *et al.* HDAC2-dependent antipsychotic-like effects of chronic treatment with the HDAC inhibitor SAHA in mice[J]. *Neuroscience*, 2018, 388: 102-117.